

Die Wandlung in der Therapie der Knochen-
und Gelenktuberkulose durch die Entwicklung
der Tuberculostatica in den letzten Jahren

von

FRIEDRICH WERNER HARTH

Aus der Orthopädischen Abteilung der Chirurgischen
Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Professor Dr. G. H e g e m a n n

Die Wandlung in der Therapie der Knochen- und Gelenk-
tuberkulose durch die Entwicklung der Tuberculostatica
in den letzten Jahren.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Friedrich Werner H a r t h
aus Kelheim

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.



Dekan: Professor Dr. C. K o r t h

Referent: Professor Dr. G. H e g e m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 13.7.1956

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
1.) Einleitung.....	4
2.) Über die Kardinalmethoden in der Tuberkulose- Behandlung.....	5
3.) Übersicht über die wichtigsten Chemotherapeutica und Antibiotica in der Tuberkulosetherapie.....	10
4.) Behandlung und Heilungsergebnisse mit modernen Tuberkuloseheilmitteln.....	15
5.) Auswertung des Krankenmaterials der extrapulmo- nalen Abteilung der Heilstätte Kutzenberg.....	23
6.) Die Resistenz in der Tuberkulosetherapie und neue Forschungsergebnisse über Tuberkuloseheil- mittel.....	31
7.) Epikrise.....	36
8.) Zusammenfassung.....	38
9.) Literaturverzeichnis.....	40

Einleitung.

In einer vorausgegangenen Arbeit wurde die synoviale Kniegelenkstuberkulose, speziell in ihrem Verlauf und ihren Behandlungsergebnissen besprochen. Im Zusammenhang mit diesen Darlegungen steht dieses Thema, das die Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose überblicken und zusammenfassen, vor allem aber die Wandlung in der Anwendung von Heilungsmöglichkeiten näher untersuchen soll.

Die im letzten Jahrzehnt so erfolgversprechende Entwicklung der Tuberculostatica, die einerseits auf rein chemischer Grundlage, andererseits auf der Isolierung von biologischen Wirkstoffen (Antibiotica) beruht, hat zweifelsohne der Tuberkulosetherapie einen grossen Aufschwung erteilt. In der Behandlung der extrapulmonalen Tuberkulosen, namentlich der Skelett-tuberkulosen, kam es zu der begründeten Hoffnung und Erwartung, das jahrelange Siechtum dieser Patienten abzukürzen. Der auf den in vitro Versuchen basierende anfängliche Optimismus wurde aber durch unbefriedigende Resultate und Rückfälle, sowie durch unerwartete Nebenwirkungen gedämpft. Keinesfall bedeutet dies nun eine Verneinung der dieser Therapie innewohnenden Möglichkeiten. Durch die grosse Anzahl der oft sehr schnell hintereinander erscheinenden Tuberculostatica wurde es dem Therapeuten erschwert eine genaue Anwendung und Erschöpfung der Heilungsmöglichkeiten eines Präparates oder deren Kombinationen auszuarbeiten und abzuwarten. Der also nicht immer eingetretene Erfolg führte auf jeden Fall zu der Erkenntnis, dass die alten Heilverfahren bis jetzt noch nicht entbehrlich geworden sind und auch weiterhin ein wesentlicher Teilfaktor in der Tuberkulosebehandlung bleiben werden. Trotz alledem hat sich aber doch eine deutliche Wandlung in der Tuberkulosetherapie abgezeichnet, auf die ja besonders im Verlauf dieser Arbeit hingewiesen werden soll.

Bevor die Tuberculostatica, d.h. die einzelnen Präparate und deren Wirkungsspektren sowie deren Behandlungsergebnisse einer näheren Betrachtung unterzogen werden, muss eine Zusammenfassung der wichtigsten Heilverfahren der Tuberkulose gegeben werden, die nach wie vor die Grundlage einer rationellen Therapie bilden.

Über die Kardinalmethoden in der Tuberkulosebehandlung.

Die Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose teilte sich bis zum Eintritt der Chemotherapie in zwei verschiedene Richtungen. Jede dieser Richtungen stellte zunächst eine selbständige Möglichkeit dar, die aber heute nach der Vervollkommnung und Ausarbeitung beider Methoden so miteinander verflochten sind, dass sie nicht mehr voneinander getrennt werden können.

Bei einem geschichtlichen Überblick lässt sich deutlich erkennen, dass die jeweils vorherrschende Behandlungsart immer der Ausdruck der augenblicklich gültigen Anschauung der Krankheit selber war. Aus diesem Grunde ist es auch verständlich, dass die radical chirurgische Therapie bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts vorherrschend war, da man ja bis zu jener Zeit in jedem tuberculösen Herd eine lokalisierte Erkrankung sah, die das Bestreben zeigte, in der Umgebung sehr schnell eine Reihe von neuen Herden zu bilden. Diese Ansicht vertraten vor allem Virchow, Cohnheim und Weigert. Eine entscheidende Erleichterung für die Verwirklichung und Ausführung der operativen Eingriffe bedeutete die rasche Entwicklung der Asepsis auf dem Gebiete der Chirurgie. Ein Hauptvertreter dieser radical-operativen Massnahmen war Hueter, der 1872 mit seiner rationellen Therapie der Tuberkulose allgemeine Begeisterung im Kreise seiner Kollegen auslöste. Der Grundgedanke seiner Theorie lag in der radicalen Entfernung aller tuberculösen Halsdrüsen. Mit Hueter, Langenbeck, Koenig, Rokitansky, sowie mit Volkmann, Kocher, Bardenheuer und Wladimiroff begann die Aera der Grosschirurgie in der Tuberkulose. Die Statistiken der damaligen Jahre berichten von 60 % Heilungen und 40 % Recidiven im Durchschnitt. Diese Ergebnisse bedeuteten wenigstens für den Anfang einen Erfolg. In der nachfolgenden Zeit traten jedoch schon die ersten Misserfolge und Nachteile dieser Methode in den Vordergrund. Man versuchte diese Misserfolge zunächst durch ein noch radicaleres Vorgehen auszugleichen. So empfahl Bardenheuer die extrakapsuläre Resektion, d.h. die Totalexstirpation des gesamten im Bereich der Erkrankung liegenden Skelettsystems und Volkmann propagierte zum ersten Mal die Synovectomie bei der beginnenden Ge-

lenktuberkulose. Der erhoffte Erfolg blieb jedoch aus.

Wenn sich auch seit jener Zeit die Operationstechnik sehr vervollkommen und erweitert hat, insbesondere seit dem die Spanverpflanzung möglich geworden ist, so sind die Kardinalmethoden im wesentlichen doch die alten geblieben.

Die einzelnen Methoden sollen im Rahmen dieser Arbeit nicht näher beschrieben werden, sondern der Vollständigkeit halber nur erwähnt werden. So z.B.:

Die Resektion, wobei sich der Eingriff in der Hauptsache nach der Ausdehnung des Herdes richtet. Man reseziert im allgemeinen dann, wenn durch konservative Massnahmen keine Besserung eintritt und wenn stärkere Knochen-Knorpelarrosionen vorhanden sind.

Die Amputation. Sie wurde früher bei schwer mischinfizierten Knochen- und Gelenktuberkulosen mit hoher Temperatur und Gefahr für den Gesamtorganismus vorgenommen. Heute werden kaum noch Amputationen ausgeführt.

Die Osteotomie, wie sie beispielsweise bei Fehlstellungen der unteren Extremitäten, allerdings erst dann, wenn der Herd inaktiv geworden ist, vorgenommen wird.

Die Synovectomy, wie sie in besonderen Fällen, z.B. bei fungösen Kniegelenktuberkulosen ohne Knochen-Knorpelarrosionen mit Erfolg für die Beweglichkeit des Gelenkes durchgeführt wird.

Wie bereits eingangs darauf hingewiesen wurde, sah man lange Zeit hindurch in der Tuberkulose eine lokalisierte Erkrankung, sodass man heute die Misserfolge die in dieser Ära auftraten ohne weiteres verstehen kann. Welchen bedeutenden Umschwung daher die Entwicklung der konservativen Therapie anfangs des 20. Jahrhunderts herbeiführte, lässt sich aus der Begeisterung entnehmen mit der diese Behandlungsart in den Heilplan aufgenommen wurde.

Das Ziel dieser Therapie, deren Grundgedanke von August Bier ausging war es, den Körper in seinem geweblichen und humoralen Kampf gegen die Tuberkulose zu unterstützen. Vor allem wandten sich Kocher und Bardenheuer sofort der neuen Behandlungsmöglichkeit zu. So versuchte man z.B. mit der passiven Hyperämie durch Blutaderstauung alle Erscheinungen reaktiver Entzündungen in ein Stadium überzuführen, welches bei anderen

Erkrankungen den akut-entzündlichen Reaktionen nahe kommt. Bald darauf erzielte Bernhard mit der aktiven Hyperämie durch Sonnenbestrahlung den gleichen Erfolg. Die Entwicklung der konservativen Therapie nahm einen schnellen Fortschritt und der Grundgedanke von August Bier wurde mehr und mehr ausgearbeitet und ausgewertet. Brehmer und Lucius Spengler versuchten nicht nur die örtlichen, sondern auch die allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus durch reichliche und gute Ernährung, sowie günstige klimatische Verhältnisse zu heben. Das gleiche erzielte kurze Zeit später Rollier mit der Heliotherapie im Hochgebirge. In kurzen Abständen fanden Röntgenstrahlen, vor allem bei Weichteiltuberkulosen, ultrarote Strahlen, Höhensonne, Injektionen artfremder Eiweisse, Friedemann'sche Mittel und die Tuberculine Eingang in die Therapie, die man durch örtliche Massnahmen, wie Entlastung und Ruhigstellung, im Gipsverband noch zu vervollkommen versuchte. Zum Schluss soll auch noch auf die Entwicklung der diätetischen Beeinflussung hingewiesen werden. Der Grundgedanke hierzu fusst auf dem alten Begriff der Wunddiätetik, d.h. nicht nur durch reichliche Nahrung, sondern in erster Linie durch eine besonders zusammengestellte Kost den Heilungsvorgang zu beschleunigen. Hier sind vor allem Hermannsdorfer, Gerson und später auch Sauerbruch zu nennen.

Im Anschluss an die allgemeinen Erläuterungen soll nun in einem kurzen Abschnitt ein Überblick über die gebräuchlichsten konservativen Massnahmen gegeben werden.

1.) Die örtliche Behandlung beginnt zweckmässig mit der Lagerung und Ruhigstellung des erkrankten Gelenkes. Dies trifft für die Kniegelenkstuberkulose umso mehr zu, da bei den unteren Extremitäten der Belastungsschmerz bereits dazu zwingt. Früher war man unter Bier und Kisch noch der Auffassung, dass eine bloße Entlastung ohne Fixation genügen würde. Heute bevorzugt man jedoch die völlige Ruhigstellung und Entlastung des erkrankten Gelenkes und zwar erfolgt die Fixation in der durch den Krankheitsprozess erfolgten Stellung. Früher war man wegen der Ankylosierung gegen eine absolute Fixation. Heute ist man diesbezüglich der Anschauung, dass die Beweglichkeit, die nach der Heilung zurückbleibt, weniger von den Bewegungsübungen während der Krankheit abhängig ist, als vielmehr von dem Ausmass und dem

Charakter der Krankheit. Durch häufige Stauungsinduration nach Bier oder durch Sonnenbestrahlung versucht man die Schmerzen zu lindern und die Bindegewebsproduktion anzuregen. In der Regel erfolgt anfangs absolute Ruhigstellung mittels Gipsfixation, später Übergang zu Gips- oder Schienenhülsenverband mit leichter vorübergehender Belastung oder auch Extension, besonders in den Fällen, wo eine funktionelle Wiederherstellung gewünscht wird. Allerdings nur dann, wenn die Inaktivierung klinisch und röntgenologisch als einigermaßen sicher angenommen werden kann.

2.) Heliotherapie und Klimawechsel. Die systematische Anwendung der Sonnenbestrahlung und die Notwendigkeit der klimatischen Luftveränderung haben seit Bonnet, Poncet, Bernhard und Rollier dermaßen an Bedeutung zugenommen, dass heutzutage alle modernen Heilstätten über grosse und moderne Liegehallen verfügen. Wichtig ist hierbei vor allem der klimatische Reiz, z.B. der Wechsel zwischen Hochgebirge und Meer. Die Wirkung der Heliotherapie und der Luftveränderung besteht nicht nur in einer allgemeinen Stärkung des Gesamtorganismus, sondern in erster Linie auch in einer günstigen Beeinflussung des Krankheitsherdes selbst. So beobachteten Rollier und Bernhard, die anfangs nur das erkrankte Gelenk der Sonnenbestrahlung aussetzten, später jedoch den ganzen Körper miteinbezogen, zu Beginn der Bestrahlung reichliche Sekretion und schnelle Demarkierung des kranken Gewebes und im Anschluss daran Kräftigung und Straffung der Granulationen, sowie schnellere Sequesterabstossung und Schliessung der Fisteln. Heutzutage findet man in jeder modernen Heilstätte grosszügig angelegte Liegehallen und Rasenflächen, wobei man sich nicht nur der eben aufgeführten Vorteile bedient, sondern vor allem nach der Erkenntnis handelt, dass diese Art der konservativen Behandlung ausser den physikalischen und physiologischen auch noch bedeutende psychologische Effekte in sich vereint.

3.) Die Ernährungsbehandlung. Das Bestreben durch eine besonders zusammengesetzte Nahrung auf eine bestimmte Krankheit heilend einzuwirken bestand bereits im Altertum. Um die Einführung dieser Therapie in das Behandlungsschema der Tuberkulose haben sich besonders Brehmer, Gerson, Lahmann, Hermannsdorfer und zuletzt Sauerbruch grosse Verdienste erworben. Die konsequente Anwendung einer Ernährungsbehandlung der Tuberkulose im allgemeinen

Sinne besteht jedoch erst, seit dem man auch bei uns die Überzeugung gewonnen hat, dass eine Kräftigung des gesamten Organismus auf den Ablauf des örtlichen Leidens einen günstigen Einfluss ausübt. Bis zur Entwicklung der heutigen Kost für Tuberkulosekranke war natürlich noch ein weiter Weg und die jeweiligen Auffassungen waren zeitweise vollkommen entgegengesetzter Meinungen. So hat z.B. im Anschluss an die Behauptung Sauerbruchs, dass man durch einen Hungerzustand septische Erkrankungen auf Grund von Änderungen im Blut- und Gewebsmechanismus günstig beeinflussen könne, Hermannsdorfer eine Reihe von Versuchen angestellt und durch Zuführung einer im physikalisch-chemischen Sinne sauren Nahrung die Alkalireserve des Blutes soweit beansprucht, dass eine physiologische Entsäuerung jeder Wunde gehemmt wurde. Die von ihm vorgeschriebene Kost war somit reich an Eiern, Fleisch und Fett und arm an Kohlehydraten, Gemüse und Obst. Fast zur selben Zeit entwickelte Gerson eine kochsalzfreie Diät, die in erster Linie eine Besserung bei phthisischen Erkrankungen brachte. Der eigentliche Begründer der Tuberkulose-Diät ist jedoch Hermannsdorfer geblieben.

4.) Die Immuntherapie. Diese Art der spezifischen Tuberkulosebehandlung geht auf die Versuche Robert Kochs mit der aktiven Immunisierung durch Tuberculin zurück. In diesem Zusammenhang muss auch Sahli genannt werden, der sich vor allem mit der Tuberculinindosierung befasste und ein gewisses Fundament für die Behandlung geschaffen hat. Die Erfolge, die man sich anfangs mit Tuberculin und später auch mit den Friedemann'schen Mitteln erhoffte, blieben jedoch aus und man sah ausser einer individuellen Hebung des Allgemeinzustandes selten eine örtliche Besserung.

5.) Die Röntgenstrahlen. Die Röntgentherapie zeigt im Gegensatz zur Heliotherapie entsprechend der Anwendung nur eine örtliche Besserung. Der Schweizer Chirurg Iselin beobachtete die örtliche Abheilung der Herde, wobei aber die unbestrahlten Herde vollkommen unbeeinflusst blieben. Er behauptet, dass die Bestrahlung von der Lokalisation des Herdes und der anatomisch-pathologischen Form des Prozesses abhängig sei. So wären z.B. die Röntgenstrahlen bei der granulierenden Knochenmarkstuberkulose und der rein fungösen Form der Kniegelenkstuberkulose nicht angezeigt, dafür aber besonders bei der ulzerierenden Gelenkphthise geeignet.

Der allgemeine Erfolg bei der Knochen- und Gelenktuberkulose ist unsicher, da es durch die Bestrahlung nur zu einer vorübergehende Wirkung auf das spezifische Granulationsgewebe und die Tuberkulosebakterien kommt. Die gute Wirkung bei der Behandlung von tuberculösen Lymphomen und mischinfizierten Herden erklärt man durch den Zerfall von Leuko- und Lymphozyten bei bereits niedrigen Röntgenmengen.

6.) Die Reizkörpertherapie und die Chemotherapie. Nachdem die Reizkörpertherapie bei anderen akuten und chronischen Erkrankungen mit mehr oder weniger gutem Erfolg angewendet wurde, fand sie in den letzten Jahren auch in die Tuberkulosebehandlung Eingang. Der Grundgedanke für ihre Anwendung fusst in der Möglichkeit durch parenterale Zufuhr körperfremder Eiweisse oder anderer körperfremder Substanzen im Organismus Abwehrkräfte zu mobilisieren. Der Grund für die wechselnden Erfolge dürfte vor allem in der von vorneherein nicht feststellbaren individuell verschiedenen Reaktionen liegen.

Übersicht über die wichtigsten Chemotherapeutica und Antibiotica in der Tuberkulosetherapie.

Nachdem also diese Chemotherapie der Tuberkulose seit der genialen Entdeckung Robert Kochs über ein halbes Jahrhundert hindurch ohne überzeugenden Erfolg blieb, wurden innerhalb der letzten 15 Jahre, also eines relativ kurzen Zeitraumes, Medikamente entdeckt, deren enorme bakteriostatische Wirkung eine neue Epoche in der Tuberkulosebekämpfung einleiteten. Die überragende Bedeutung der Sulfonamide und deren Abkömmlinge liessen es ganz selbstverständlich erscheinen, dass sich nach den wirkungsvollen Heilungsergebnissen, die diese Medikamente bei bakteriellen Infektionen aller Art erreichten, die Aufmerksamkeit auch auf die Möglichkeit der Tuberkulosebekämpfung richtete. Bereits 1940 wies Domagk erstmals auf die Sonderstellung hin, die

S u l f o t h i a z o l (Eleudron) hinsichtlich seiner Hemmwirkung bei Mischinfektionen auch auf Tuberkulosebakterien unter den Sulfonamiden einnahm. Ein ähnlicher Effekt wurde lediglich noch von einigen Derivaten der Sulfothiazol-Reihe erreicht. Eine wir-

kungsvolle klinische Beeinflussung der Tuberkulose selbst blieb jedoch aus. Erst bei der Untersuchung der Thiosemicarbazone, die als ringoffene Vorstufe der 2-Aminothiodiazole aufgefasst werden können, d.h. bei Derivaten dieser chemischen Stoffgruppen, zeigte sich eine deutliche Wirksamkeit gegenüber den Tuberkulosebazillen (Behnisch, Mietzsch und Schmidt). Das wirksamste Derivat dieser Reihe ist nach in vitro und in vivo Versuchen das 1943 zum Patent angemeldete und unter den Bezeichnungen TB I 698 oder TB I im Handel befindliche

C o n t e b e n . Chemisches: Conteben ist das 4-acetyl-aminobenzaldehyd-thiosemicarbazon. Es ist ein gelbes mikrokristallines Pulver, in Wasser schwer löslich (Abhängigkeit vom pH Wert), deshalb Löslichkeit in Serum höher. Conteben kann trocken sterilisiert werden. Die Hemmung auf Tuberkulosebakterien geht bis zu einem Verdünnungsgrad von 1:200000 (Domagk). Die durchschnittliche Ansprechbarkeit der einzelnen Tuberkuloseformen ist gut, bei Knochen- und Gelenktuberkulose befriedigend. Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurde die überragende Bedeutung der Hydrazin-Derivate für die Behandlung der Tuberkulose erkannt. H.D. Offe entwickelte 1950 eine weitere Gruppe tuberculostatisch wirksamer Hydrazinderivate, unter denen das

N e o t e b e n (Auslandsentwicklung Rimifon) eine erheblich gesteigerte Wirksamkeit erkennen liess. 1951 konnte Domagk auf die guten Qualitäten dieser Verbindungsklasse, selbst gegenüber Streptomycin und Conteben resistenten Keimen hinweisen. Neoteben ist das Isonikotinsäurehydrazid. Es ist gut in Wasser löslich und damit von den pH-Schwankungen, die dem Organismus möglich sind, weitgehend unabhängig. Nach Domagk zeigte Neoteben Hemmungswerte, welche die des Conteben und PAS übertreffen, d.h. bis zu einer Verdünnung von 1:1000000. Ausserdem ist Neoteben für gefässarme Gebiete und zur lokalen Therapie gut geeignet. Ein weiterer neuer Vertreter der Thiosemicarbazone ist das

S o l v o t e b e n . Seine spezifische Wirksamkeit auf Tuberkulosebazillen wird durch seine parenterale Verwendungsmöglichkeit gesteigert, die auf einer guten Wasserlöslichkeit beruht. Solvoteben ist das Diaethenocaminosalz der Benzaldehydthiosemicarbazon-4-carbonsäure. Die tuberculostatischen Fähigkeiten des Conteben werden von dieser Verbindung nicht erreicht, d.h. die Hemmwirkung

beim in-vitro-Versuch ist bedeutend niedriger. Dieser an und für sich schwerwiegende Nachteil wird durch seine bessere Verträglichkeit und der Möglichkeit der parenteralen Anwendung ausgeglichen. Bei der Gelenkstuberkulose hat sich insbesondere die lokale Therapie in Form von intraartikulären Injektionen und Lokalbeschickung bei operativer Herdausräumung bewährt. Solvoteben ist ebenso wie Conteben zur kombinierten Anwendung mit Streptomycin und PAS geeignet. Hierin liegt wohl der Hauptvorteil dieses Medikamentes, d.h. bei guter Verträglichkeit zur Ergänzungstherapie geeignet.

Ein weiterer Fortschritt in der Tuberkulostaticaforschung gelang durch die Untersuchung der

Paraaminosalicylsäure. Die Feststellung der tuberculostatischen Wirksamkeit der Paraaminosalicylsäure, kurz PAS genannt, geht durch Lehmann auf die Untersuchungen von Bernheim zurück. Nach diesen Ergebnissen beruht die tuberculostatische Fähigkeit des PAS auf einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureproduktion der pathogenen Tuberkulosestämmen. Übereinstimmend wurden nach diesen grundlegenden Untersuchungen auch vom Ausland, insbesondere von Schweden und den USA günstige Effekte bei den verschiedenen Tuberkulosestämmen beobachtet. Chemisch ist die Paraaminosalicylsäure die 4-amino-2-oxy-benzoesäure ein weisses kristallines Pulver das in Wasser schwer löslich ist. Das kristallwasserhaltige Na-Salz (Pasalon-Bayer) ist mit neutraler Reaktion in Wasser leicht löslich. Nach ausgedehnten Experimenten von Lehmann und Joumans besitzt die Paraaminosalicylsäure den tierischen Tuberkuloseformen gegenüber weniger therapeutischen Effekt, wie das Streptomycin und das Conteben. Die grosse klinische Bedeutung liegt nach in-vitro-Versuchen jedoch bei der bakteriostatischen Wirksamkeit auf Streptomycin resistente Stämme. In vivo sind also mit einer kombinierten Anwendung beider Präparate stärkere therapeutische Effekte zu erzielen, als mit jeder der beiden Substanzen. Nach Joumans ist aber die Hemmwirkung nicht grösser als die der Summe der Einzelwirkungen der beiden Substanzen. Für die Knochen- und Gelenktuberkulose ist die Möglichkeit der Fistelbehandlung von Bedeutung, die durch Einträufeln einer 4-5 %igen Lösung bzw. Einspritzung solcher Lösungen in einen in den Fistelgang eingeführten Katheter oder teilweiser Umspritzung zu guten Ergebnissen führen kann.

Nach einer kurzen Besprechung der wichtigsten chemischen Hilfsmittel in der Tuberkulosebekämpfung, die von den allgemeinen Chemotherapeutica zu den spezifischen Tuberculostatica führte, sollen nun die wichtigsten Antibiotica, die jüngsten Hilfsmittel der Heilbehandlung betrachtet werden.

Jedem sind ja wohl die überragenden Heilungserfolge bekannt, die in der ersten Zeit der Antibiotica erzielt wurden. Insbesondere das

P e n i c i l l i n mit seinem breiten Wirkungsspektrum versprach vor allem bei TBC-Mischinfektionen ein gewaltiges Schwert im Kampf gegen die heimtückischen Erreger so vieler Krankheiten zu werden. Heute, nachdem die erste Begeisterung einer nüchternen Beurteilung Platz machte, darf wohl vermutet werden, dass die leichtsinnige Anwendung auf zu breiter Basis, d.h. eine zu häufige Unterdosierung einen wesentlichen Anteil zur Bildung resistenter Stämme geliefert hat. Die Folge davon ist, dass immer häufiger trotz anfänglichen Ansprechens auf die spezifische Behandlung, nach kurzer Zeit relativ oder absolut resistente Keime erzielt werden.

Das Zukunftsziel der Antibioticatherapie ist also ein Stoff, der nicht nur eine Wachstumshemmung, sondern auch eine Vernichtung der Bakterien erreicht. Es soll aber auch eine etwa schon bestehende Resistenz überwunden werden können, ohne selbst ein gehäuftes Auftreten von Resistenz zu verursachen. Darüber hinaus muss natürlich das Wirkungsspektrum die häufigsten grampositiven und wesentliche gramnegative Erreger umfassen. Im Jahre 1944 wurde von Schatz, Bugin und Wachsman aus *Streptomyces griseus* das S t r e p t o m y c i n isoliert, das auch eine starke antibakterielle Wirkung auf Tuberkulosebakterien zeigte. Zu therapeutischen Zwecken musste die Base Streptomycin in ein wasserlösliches Salz, das Streptomycinsulfat übergeführt werden. Da Streptomycin wie die meisten anderen Antibiotica auf biologischem Wege gewonnen wird, sind besondere Reinigungsprozesse erforderlich, unter denen aber die antibiotische Wirkung nicht leiden durfte. Das Ergebnis war das Dihydrostreptomycinsulfat. Es ist das reine kristalline Sulfat des hydrierten Streptomycins. Die antibakterielle Wirksamkeit der beiden Substanzen sind einander qualitativ und quantitativ gleichzusetzen. Bei der spezifischen Behandlung verschiedener Tuberkuloseformen, insbesondere auch der Knochen- und Gelenk-

tuberkulose, sowie tuberculöser Fisteln in vornehmlich lokaler Behandlung (Minenapplikation) hat sich Streptomycin gut bewährt. Trotz dieser guten Eigenschaften des Streptomycins kam es bisher bei notwendig hohen Dosierungen zu Störungen im Gebiet des Nervus acusticus, die oft mit erheblichen Spätschäden (Taubheit) einhergingen. Umso begrüßenswerter ist daher die Entwicklung eines entgifteten Streptomycinpräparates (Pantothanat), das selbst bei Stoßtherapien keine dieser Gefahren mehr in sich birgt. Wie bereits erwähnt, ist die Gefahr der Resistenz trotz bester therapeutischer Ausnutzung dieser Medikamente sehr gross. Es liegt daher nahe, durch Kombinationstherapie diese Erscheinungen zu überwinden. Zunächst war aber die Frage zu klären, inwieweit ein Synergismus bei Kombinationspräparaten zu erreichen ist. Es wurde beobachtet, dass die Wahl der Komponenten von ihrem Mischungsverhältnis abhängig ist (Price!), denn Kombinationen die zunächst synergistisch zu werten sind, können in einem bestimmten Mischungsverhältnis additiv indifferent, aber auch antagonistisch wirken. Günstige Aussichten zeigen speziell für die Tuberkulose Verstärkungen des Streptomycin mit Penicillin, z.B. Paratebin = 400 000 I Penicillin + 1 gr. Streptomycin. Allerdings besteht bei allen Kombinationen immer die Gefahr einer Unterdosierung eines Anteiles und die damit verbundene Resistenz. Die Indikation letzteren Präparates wird besonders bei der Gefahr von Mischinfektionen und zur Schließung bei Fistelbildungen empfohlen.

Auf Grund umfangreicher experimenteller und klinischer Erfahrungen hat sich die gemeinsame Anwendung von Antibiotica und Tuberculostatica ebenfalls als synergistisch gut erwiesen. Im besonderen sind hier

Dihydrostreptomycin und Isonazid zu nennen (Orthomycin). Es hat sich nach einer Anmerkung der Derm. Rev.TBC 808-827 (1953) gezeigt, dass die kombinierte Anwendung beider Medikamente nicht nur die Entwicklung einer Resistenz gegenüber beiden Komponenten hinauszuzögern vermag, sondern durch diese Kombination auch Streptomycin- oder Dihydrostreptomycin-, beziehungsweise isonazidresistente Keime beeinflussbar sind. Mit dieser Kombination lassen sich daher oft bessere klinische Erfolge erzielen, als mit einer reinen Streptomycin- oder Isonazidbehandlung. Ausserdem wurde nach einer Mitteilung von Friksen und

Wolter (Naturwissenschaft. 40: 364-365 (1953)) die Streptomycin-toleranz bei gleichzeitiger Anwendung von Isonazid erheblich gesteigert. Die Anwendung zweier verschiedener Wirkungsmechanismen zur gleichen Zeit wurde schliesslich durch die Möglichkeit einer weiteren Zusatzkombination vervollkommenet. In erster Linie kommen hier die Paraaminosalicylsäure und das Conteben in Frage. Die Aussichten der Chemotherapie der Tuberkulose konnten dadurch zweifelsohne noch gesteigert werden. Als Indikation für die Behandlung mit zweien oder mehreren dieser Kombinationspräparate kommen zweifelsohne in erster Linie solche Formen der Tuberkulose in Frage, die gegenüber einer der Komponenten des Präparates vermindert empfindlich sind. Erfahrungsgemäss spricht ein hartnäckiger Zustand dann wenigstens auf einen der Anteile an. So dürften auch bei der Knochen- und Gelenktuberkulose in chronischen Fällen teilweise Heilungsergebnisse erzielt werden, hier insbesondere bei Mischinfektionen.

Nach diesem kurzen orientierenden Bericht über die Entwicklung der modernsten Helfer in der Therapie der Tuberkulose soll nun die Beeinflussung, die diese, zweifelsohne eine Großtat der Forschung darstellenden Präparate, auf die Gesamttherapie der Tuberkulose ausüben, an Hand von Krankenmaterial untersucht werden.

Behandlung und Heilungsergebnisse mit modernen Tuberkuloseheilmitteln.

Seitdem die verschiedenen Präparate gegen die Tuberkulose eingesetzt werden, ist eine so umfangreiche Literatur darüber angewachsen, dass es unmöglich ist, sie noch zu übersehen. Über die bisherigen Ergebnisse der Knochen- und Gelenktuberkulose liegen zum Teil wegen der Kürze der Behandlungszeiten sehr vorsichtige Andeutungen oder orientierende Berichte, aber nur einige Veröffentlichungen von umfassenden Untersuchungsreihen vor. Da im Rahmen dieser Arbeit die Frage einer grundsätzlichen Wandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose durch die Einführung der Tuberculostatica vorliegt, sollen unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes einige Untersuchungen kurz referiert werden.

Um die Wirksamkeit der Chemotherapeutica überhaupt beurteilen zu können, müssen einige grundsätzliche Punkte der Therapie vorausgenommen werden. Lerch und Priesnitz haben diese Grundlagen der Chemotherapie folgendermaßen formuliert, daß:

- 1.) bei exakter Ruhigstellung des erkrankten Körperabschnittes im Gipsverband ein wesentlicher Heilungseffekt erzielt werden kann,
- 2.) die wirksame Substanz in einer Mindestkonzentration an den tuberculösen Herd herangebracht werden muss um inaktivierend zu wirken,
- 3.) die Möglichkeit besteht, bestimmte tuberculöse Herde als Krankheitsgeschehen inaktiv zu machen; dass es aber nicht möglich ist, dabei eingetretene knöcherne Zerstörungen auszugleichen oder arrodierte Gelenke vor der Versteifung zu bewahren.

Unter Beachtung dieser Punkte dürfte es möglich sein zu entscheiden, ob ein Mittel sicherer und schneller zur Inaktivität eines Herdgeschehens führt als bei einer konservativen Behandlung.

Diesen Überlegungen wird noch hinzugefügt, dass bei einer sicheren Herdabgrenzung oder Anzeichen einer Reparation, die zweifelsohne als vitale Leistung eines erstarkten Gesamtorganismus zu werten sind, die Chemotherapeutica in ein Grenzgebiet eintreten, in der ihre Wirksamkeit zumindest etwas in Frage gestellt ist.

Über die Erfahrungen mit N e o t e b e n berichtet eine Veröffentlichung aus der orthopädischen Landesklinik Herborn/Dill (Lerch, Brengelmann, Gruschke: Tuberkulosearzt: H.10, 8.J., 54). Von über 100 so behandelten Patienten wurden 87 Krankheitsfälle ausgewählt, die sich in der Lokalisation der tuberculösen Herde folgendermaßen verteilen:

	ohne Fisteln	mit Fisteln
Wirbelsäule	32	11
Hüfte	4	4
Knie	5	2
Fuss	1	3
Schulter	2	-
Ellenbogen	1	-
Hand	1	2
Brustwand	-	1
Multilokuläre Herde	11	7
	57	30

Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 170 Tage. In der allgemeinen Dosierung wurden durchschnittlich 8 mg Neoteben pro kg Körpergewicht, auf die Gesamttagesdosis in 3 Portionen verteilt, gegeben. Bei etwa gleichgrossen Gruppen von Patienten wurde sowohl eine langsam steigernde Dosierung wie sofortige volle Tagesdosis gegeben. Ebenso erfolgte das Absetzen der Medikation, in der einen Gruppe plötzliches Absetzen, in der anderen Gruppe langsames Ausschleichen. Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht bemerkbar.

Die Auswertung der Heilungsergebnisse erfolgte zunächst röntgenologisch, wobei nochmals erwähnt werden soll, dass die Behandlung mit Neoteben neben der routinemässigen Ruhigstellung im Gipsverband erfolgte. Es ergab sich folgende Übersicht:

Eine günstige Beeinflussung, die erfahrungsgemäss bei einer konservativen Behandlung nicht zu erwarten gewesen wäre, ergab sich bei 18 Fällen, was 22,8 % der Gesamtfälle entspricht. In 24 Fällen = 27,1 % waren die Prozesse nicht fortgeschritten. Bei 21 Fällen = 23,9 % war der Fortschritt der Erkrankung geringer als nach dem Ausgangsbefund zu erwarten war, während bei 10,1 % = 9 Fällen ein schicksalmässiger Ablauf festgestellt wurde. Bei den restlichen 17,1 %, die als günstige Ergebnisse anzusprechen waren, ist die Frage der positiven Neotebenwirkung offengelassen worden; da, wie bereits eingangs erwähnt, bei beginnender Herdabgrenzung oder Reparation eine eindeutige Wirkung der Chemotherapeutica nicht mehr nachzuweisen ist. Von grosser Bedeutung ist ausserdem der Nachweis der Wirksamkeit des INH an pathologischen Präparaten. Es handelt sich um 2 Fälle der Kniegelenkstuberkulose, wobei im ersten Fall vor der Neotebenbehandlung durch Probeexcision zahlreiche Epitheloidzelltuberkel, Verkäsungsherde, sowie Fibrin- und Leukozytenexsudationen in der Synovialis nachgewiesen werden konnten. Der entzündliche Prozess befand sich also in einem progressiven Stadium. Nach 5 monatlicher Neotebenbehandlung musste aus statischen Gründen eine Kniegelenksresektion vorgenommen werden. Der histologische Befund ergab: In der Synovialis grössere zum Teil fibrös umgewandelte Tuberkel, bei denen die Epitheloidzellen mehr das Aussehen rundkerniger Makrophagen hatten.

Noch eindeutiger zeigt der 2. Fall die Wirkung von Neoteben, bei dem ebenfalls vor der Behandlung, Kapselgewebe und Synovialis

zahlreiche Epitheloidzellenknötchen, vereinzelte Riesenzellen und mehrere chronisch entzündliche Infiltrate zeigten. Nach 6 monatlicher Behandlung waren bei erneuter Probeexcision nur noch an einer Stelle Reste eines Tuberkels (Langhans'sche Riesenzellen und Leukozytenwall) nachzuweisen.

Damit lässt sich zweifelsohne beweisen, dass die Medikation mit INH in der Lage ist, die Stadien der Herdausbreitung schneller zum Abschluss zu bringen und damit die Inaktivierung zu beschleunigen.

Nachdem bei letzterem Bericht vorwiegend die orale und parenterale Anwendung eines Chemotherapeuticums bevorzugt wurde, wird nun über die intraarticuläre Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose von Dr. H. Müllich berichtet (Tub.Arzt Nr. 8,678,1954). Zur Verwendung kamen dabei S o l v o t e b e n , P A S , I N H und S t r e p t o m y c i n und deren Kombinationen.

Die Behandlungszeiten gehen bis 1949/50 zurück. Von den 46 Patienten war bei 34 die Diagnose durch den histologischen Befund erhärtet worden. Bei den übrigen 12 Patienten war eine weitere Verifizierung nicht notwendig, da das klinische und röntgenologische Bild eindeutig war. Bei fast allen Patienten wurde ausserdem ein alter Lungenbefund festgestellt.

Die Lokalisation der Knochen- und Gelenktuberkulose ergab sich wie folgt:

Gonitis tuberculosis	22 Fälle
Coxitis	14 "
Ellenbogengelenkstuberkulose	5 "
Schultergelenk	4 "
Fussgelenk	1 "
	46 Fälle

Zu bemerken ist noch, dass (wie bereits erwähnt kamen Solvoteben, Streptomycin und INH zur Anwendung) bei etwa 20 Patienten Tuberculostaticas per os gegeben wurden, um den tuberculösen Organismus bei multiplen Herden oder Streuung zu beeinflussen. Die primäre Anwendung war jedoch die intraarticuläre. Die Medikamente wurden

- 1.) injektionsweise in einer Serie angewendet oder wurden
- 2.) nach Punktion eines Gelenkes durch eine Kanüle mit eingeschliffenem Verschluss (die unter sterilen Kautelen liegen-

blieb) eingebracht.

3.) Durch die Kanüle wurde ein Uretherkatheder eingeführt, der im Gelenk belassen wurde.

I.) Solvoteben kam bei 21 Patienten zur Anwendung, bei 2 wurde Solvoteben mit PAS kombiniert. Die Dosierung erfolgte zweimal wöchentlich in einer Menge von 0,3 - 0,4 gr pro Injektion in das Gelenk, insgesamt 30 Injektionen, also etwa 12 gr Gesamtdosis.

II.) 5 Patienten wurden mit PAS in einer Gesamtdosis von 30 gr behandelt.

II.) 2 Patientinnen erhielten PAS und 1/2 gr Streptomycin alterierend. 1 Patientin PAS und Neoteben abwechselnd.

IV.) Streptomycin wurde 1/2 gr täglich in das Gelenk injiziert bis zu einer Gesamtmenge von 30 gr. Dies kam bei 6 Patienten zur Anwendung. Ausserdem wurden in einigen Fällen Streptomycin mit PAS oder mit Penicillin und Neoteben angewendet.

V.) Bei 12 Patienten schliesslich wurde INH bis zu 2 mal täglich in einer Dosis von je 0,1 gr (Gesamtdosis 10 - 12 gr) in das Gelenk eingebracht.

Die Wirksamkeit der Tuberculostatika wurde an Hand von Probe-excisionen vor und nach der Behandlung nachgewiesen. Über den Wert der intraarticulären Behandlung konnte besonders nach Resektion des Gelenkes entschieden werden, die hier in mehreren Fällen durchgeführt wurde.

I.) Bei einer Patientin mit einer Gonitis tbc. links, die 1 Jahr lang PAS intraarticulär erhalten hatte, kam es zu einer Reaktivierung des Prozesses. Im vorgenommenen Punktat waren wieder Tuberculosebakterien nachzuweisen. Nach einer Gabe von 40 gr Streptomycin intraarticulär musste trotzdem wegen schwerer Zerstörung der Gelenkpartien und Nichterreichens einer Ankylose, eine Gelenkresektion vorgenommen werden. Die Teile des rezezierten Kniegelenkes zeigten makroskopisch grössere Defekte des Gelenkknorpels, die durch narbiges aber lockeres Bindegewebe ausgefüllt waren. Das Knochengewebe zeigte in seinen Maschenräumen reaktionsloses Fettmark, aber nirgends entzündliches Infiltrat oder Granulationen. An spezifischen Veränderungen fand sich in der narbig verdickten Gelenkkapsel am Ansatz des

Kondylus ein hyalines Narbenknötchen von der Struktur eines abgeheilten Tuberkels und an einer anderen Stelle Herde von Rundzelleninfiltraten, die noch einzelne Langhans'sche Riesenzellen mit Epitheloidzellen enthielten. Schliesslich stellte man am Gelenkspalt kleinere knötchenförmige Herde fest, deren Zentren meistens Verkalkung oder fibrinoide Netzformationen zeigten. Nach einer Reaktivierung der mit PAS behandelten Gonitis tbc. handelt es sich offenbar um eine durch Streptomycin narbig erfolgte Ausheilung mit histologisch nachweisbaren Restherden.

II.) Im zweiten Fall wurde ebenfalls bei einer Patientin mit histologisch gesicherter Kniegelenkstuberkulose und Behandlung mit PAS Injektionen (3 %ige Lösung) wegen schmerzhafter Beweglichkeit des Kniegelenkes eine Kniegelenksresektion vorgenommen. Die Schnitte durch den entkalkten Tibiakopf und die Kondylen zeigen nur noch atrophische Reste des Gelenkknorpels mit dicken narbigen Pannusschichten überzogen, die sich an einigen Stellen in Form von derben Zapfenbildungen in das Knochenmark einsenken. An Stellen völligen Knorpelschwundes findet sich gefässreiches Narbengewebe mit seltenen Riesenzellen. Epitheloide Riesenzellen und Tuberkel sind nicht mehr nachweisbar. Auch in diesem Fall handelt es sich um eine narbig abgeheilte Kniegelenkstuberkulose mit allerdings schweren Zerstörungen des Gelenkknorpels.

III.) Bei einer 3. Patientin, die neben einer Gonitis tbc. rechts an einer Spondylitis litt, wurde die intraarticuläre Behandlung mit Solvoteben durchgeführt. Durch dauernde Schmerzen im Kniegelenk bei den ersten Gehversuchen mit der Kniehülse kam es zur Kniegelenksresektion. Der histologische Befund ergab folgendes Bild: Ausgedehnte Zerstörung des hyalinen Gelenkknorpels und Ersatz durch derbfibröses und gefässreiches Narbengewebe. Das Knochenmark besteht meist aus Fettmark und zeigt in der Nähe der Knorpelprozesse Umwandlung in Fasermark. Am Muskelansatz des Tibiakopfes und zwischen Gelenkknorpel und Kondylus fanden sich noch epitheloidzellige, zum Teil verkäsende Granulationen. In den anhängenden Weichteilgebieten fanden sich keine spezifischen Veränderungen mehr, d.h. die ausgedehnte zerstörende Kniegelenkstuberkulose ist weitgehend

abgeheilt; die Granulationen sind ausser einigen verkäsenden, tuberculösen Herden vorwiegend unspezifisch geworden.

Bei diesen Resektionsfällen handelt es sich eigentlich um eine Auslese von negativen Ergebnissen, die ja wegen ihrer Beschwerden bei der erfolgten Belastung (Reaktivierung) zur Resektion kamen. Trotzdem ist aus diesen Krankengeschichten zu ersehen, dass der tuberculöse Prozess intraarticulär günstig zu beeinflussen ist. So konnte nach Berichten von Herrn Dr. Mülisch bei Gonitis und Coxitis tbc. nach 9 Monaten Therapiezeit entlastender Gehgips getragen werden, so dass die normale Liegezeit in günstigen Fällen um $\frac{2}{3}$ verkürzt werden konnte. Neben der schnellen Reparation konnte durch die intraarticuläre Behandlung ein grösserer Prozentsatz beweglicher Gelenke erzielt werden. Die allgemeinen Ergebnisse verteilten sich prozentual auf das Krankenmaterial folgendermaßen:

Bei 8 % kam es zu einer Beweglichkeit von mehr als 30° . Bei 51,8 % blieben Wackelbewegungen im Gelenk erhalten, die schmerzfrei blieben und höchstens 10° erreichten.

In 16,8 % kam es zur knöchernen Ankylose und bei 8,4 % erst nach erfolgter Resektion, die, wie bereits erwähnt, infolge schmerzhafter Beweglichkeit notwendig war.

Bei 3,5 % wurde keinerlei Besserung erzielt, d.h. der Prozess blieb so gut wie unbeeinflusst.

Zu einer Verschlechterung und einem Fortschreiten der Infektion kam es bei 2,4 %. Ein Patient ist an einem Erysipel mit nachfolgender Sepsis und akuten Kreislaufstörungen verstorben. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass bei der Anwendung der Tuberculostatics und Antibioticas der intraarticulären Methode zunächst eine günstige Beeinflussung und damit eine schnellere Umkehr des tuberculösen Prozesses in die reparative Phase erreicht wurde. Weiterhin weist die grössere Prozentzahl von funktioneller Wiederherstellung der Gelenke auf eine starke Abkürzung der Liegezeit hin. Obwohl nun selbst bei bereits sehr lange bestehenden Prozessen noch günstige Ergebnisse erzielt wurden, die selbstverständlich bei groben Zerstörungen einer operativen Endmassnahme bedurften, lässt sich doch mit Sicherheit annehmen, dass bei den Frühstadien der Knochen- und Gelenkstuberkulose weit bessere Resultate zu erwarten sind. Zu betonen ist also, dass sowohl bei oraler, parenteraler, als auch bei intraarticulärer Medikamen-

tation neben den bisher erprobten Maßnahmen der konservativen Therapie unbedingt eine Forderung auf Frühdiagnose (die ja bereits in einer vorausgegangenen Dissertationsarbeit über den Verlauf und die Behandlungsergebnisse der synovialen Kniegelenkstuberkulose gefordert wurde) gestellt werden muss. Zu den Heilungsergebnissen mit Tuberculostaticas und Antibioticas, die bis jetzt besprochen wurden, sollen nun einige Veröffentlichungen von Anwendungsergebnissen im Ausland kurz Erwähnung finden.

So berichtet T.I. Mastennikova Soviet Union über die PAS-Therapie der Knochen- und Gelenkstuberkulose (Sovet.Med.15, H.6, 25-26, 1951 russisch: ref. in Zbl. ges. Tbk.-Forschung 60, 1952, 3/4:250) bei 84 Patienten, dass die besten Erfolge bei Kranken mit Fistelbildungen festgestellt werden konnten. Bei allen Fällen wurde ein Heben des Allgemeinzustandes beobachtet, das mit dem Verschwinden der Intoxikationserscheinungen, Senkung der Temperatur und einer wesentlichen Besserung des Blutbildes einherging. Weiterhin wird berichtet, dass bei Kombination von PAS mit Streptomycin die Erfolge noch verbessert werden konnten.

Über Erfahrungen in der Streptomycin-PAS-Behandlung bei der Knochen- und Gelenkstuberkulose schreibt V. Donisch (Z.Tub. 99, 1951, 1/2:1, ref. in Tub. Arzt 6, 1952, 8:502), dass eine eindeutige gute Wirksamkeit dieser Medikamentation auf die Heilung älterer Fisteln besteht, die auf konservativ-klimatische oder andere chemotherapeutische Behandlung nicht mehr ansprechen. Ebenso kam es bei frischen Fistelbildungen zu einer schnellen Besserung. Ausserdem empfiehlt der Autor, dass bei älteren Fistelbildungen, die trotz eines guten Allgemeinzustandes röntgenologisch keine eindeutige Heilungstendenz zeigen, zunächst ein Versuch mit Streptomycin-PAS-Medikamentation gemacht werden sollte.

Die Anwendung einiger Tuberculostatica bei der extrapulmonalen Tuberkulose, speziell der Knochen- und Gelenkstuberkulose beurteilt Düggeli (Therapiewoche 2, 113-116, 1951, ref. in Zbl. f.d.ges. Tbk.-Forschung 60, 1952, 5/6, S.347) wie folgt: „dass eine erworbene Resistenz durch die kombinierte Behandlung mit Streptomycin-PAS verhütet oder hinausgeschoben werden kann. Ausserdem besteht eine Möglichkeit die lokale Streptomycinthherapie durch gleichzeitige parenterale Verabreichung in ihrer Wirksamkeit zu steigern. Den Thiosemicarbazonen wird eine Stabilisierung bereits erreichter Erfolge zuerkannt, wobei ihre lokale Anwendung

als besonders wirksam empfohlen wird. Bei 10-20 % von Knochen- und Gelenktuberkulosefällen wurden an Hand von Schichtaufnahmen auffallend günstige Heilungsfortschritte beobachtet. Auch bei tuberculösen Fisteln und Abszessen ermöglichte diese Therapie gute Erfolge. Jedoch bilden nach Ansicht von Dügge die konservativen Heilungsmaßnahmen, wie Ruhigstellung und Heliotherapie, eine unbedingte Grundlage für eine erfolgreiche Ausheilung.

Auswertung des Krankenmaterials der extrapulmonalen
Abteilung der Heilstätte Kutzenberg.

Im Anschluss an die kurz referierten Untersuchungsberichte, die eine Bestätigung für die Therapie der Tuberculostatica darstellen, erfolgt nun die Beurteilung von Krankenmaterial aus der Heilstätte Kutzenberg, dessen Einsichtnahme durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Medizinalrat Dr. Legal möglich war. Eine statistische Auswertung des sehr umfangreich vorhandenen Materials würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen. Auf Empfehlung von Herrn Dr. Legal kamen daher nur einige Fälle zur Auswahl, die nicht die erfolgreiche Therapie an sich demonstrieren, sondern die Wirkung von verschiedenen Tuberculostatica auf die unterschiedlichsten Lokalisationen und Herdbildungen bei der Knochen- und Gelenktuberkulose zeigen sollen.

Die auf der extrapulmonalen Abteilung der Heilstätte Kutzenberg erreichten Heilungsergebnisse mit Hilfe der Tuberculostatica sind erfolgreich. Besondere Betonung wird auf die lokale Behandlung gelegt, d.h. die direkte Zufuhr von Medikamenten, wie z.B. bei totalen Herdausräumungen oder im Anschluss an operative Eingriffe (Resektionen, Synovectomien usw.), sowie bei Fistelbehandlungen (Katheter) neben den selbstverständlich in vollem therapeutischen Ausmaß durchgeführten oralen oder parenteralen Anwendungen. Der Wert der lokalen Behandlung wird durch die Überlegung über das Ausmaß der Diffusion einer Substanz vom Blut ins Gewebe fundiert. Als pharmakologische Faustregel kann wohl die Durchwanderungsfähigkeit der Blut-Liquorschranke angesehen werden. Darüber hinaus besitzt jedes Organgewebe eine gewisse Spezifität, die sich unter pathologischen Verhältnissen abwan-

delt. Mit am ungünstigsten dürfte dabei die Diffusion in den Knochen sein. Je nach Form des tuberculösen Herdes, exsudativ, produktiv oder käsig ist auch die Blutdurchströmung, die örtliche Abwehrlage und die Ausdehnung der Gewebnekrosen eine andere. Cirrhotische Herde, d.h. Verklebungen und Verschwartungen setzten die Wahrscheinlichkeit der Diffusion von normal gegebenen Tuberculostatica wesentlich herab. Die orale Therapie ist nichtsdestoweniger das Fundament der Gesamtbehandlung, die als einleitende oder abschliessende Maßnahme, sowie als therapeutischer Schutz die Möglichkeit und Wichtigkeit der operativen Eingriffe erhöht. Bei den häufig auftretenden kombinierten Tuberkulosen (Lungenherd) ist die Indikation zur per os-Behandlung von selbst gegeben.

Die Einzelfälle des Krankenmaterials der Heilstätte Kutzenberg verteilen sich auf die verschiedenen Lokalisationen wie folgt:

Gonitis tbc.	2
Spondylitis tbc.	1
Coxitis tbc.	4
Schultergelenks-tbc.	1
Ellenbogengelenks-tbc.	2
Weichteil-tbc.(Oberarm)	1

Zum besseren Verständnis der therapeutischen Maßnahmen und deren Erfolge sollen die Krankengeschichten zur genaueren Einsichtnahme einzeln in Kürze aufgeführt werden.

1.) Messingschlager, Margarethe, geb. am 21.9.1924, Postangestellte, eingeliefert am 8.7.1953, entlassen am 16.4.1954.

Diagnose: Spondylitis-tbc., LW 2/3.

Aufnahmebefund: Floride Spondylitis-tbc., LW 2/3. Zerstörung der Bandscheibe, starke Einschmelzung an beiden angrenzenden Wirbelkörpern.

Therapie: Allgemein-diätetische und roborierende Maßnahmen, sowie Gipsliegenschale. Im Anschluss daran operative Herdausräumung, Vertebrotonie LW 2/3. Katheterapplikation. Es wurden Tuberculostatica gegeben und zwar lokal: Neoteben 0,6 gr, Conteben 0,2 gr, Streptomycin 3 gr, Penicillin 600000 IE.

Postoperativ: Neoteben tgl. 500 mgr, Streptomycin jeden 3. Tag

1 gr und weitere Instillation von verschiedenen Tuberculostatica in den Katheter.

Entlassungsbefund: Der Prozess ist stabil und gut ausgeheilt. Die Herdbegrenzung ist gut. Es wurde ein Stützkorsett angefertigt. Der Prozess ist weitgehend inaktiv.

2.) Stenglein, Berthold, geb. am 13.6.1941, Schüler, eingeliefert am 7.7.1953, entlassen am 12.7.1954.

Diagnose: Knochengelenktuberkulose der rechten Hüftgelenkspfanne. Hilus-Tb.Streuerherde links.

Aufnahmebefund: Grösserer Pfannendachherd rechts. Im Inneren Knochendetritus. Die Knochenatrophie ist mässig.

Therapie: Allgemein-diätetische und roborierende Massnahmen, sowie Beckengipsverband. Kombinierte tuberculostatische Behandlung mit Neoteben und Streptomycin vor der Operation. Dann operative Pfannendachherdausräumung und Pfannendachplastik. Lokale Applikation von Conteben 0,6 gr, Streptomycin 3 gr und Penicillin 600000 IE. Anlegen eines Kastertkatheters. Der histologische Befund ergab: Tub. Granulationsgewebe.

Entlassungsbefund: Die Strukturen des ausgeräumten Herdes sind einwandfrei. Das Ergebnis der vorgenommenen Pfannendachplastik ist sehr gut. Der Gelenkspalt ist nicht verschmälert. Hüftkopf ist ohne Befund.

3.) Zehelein, Ruth, geb. am 9.12.1949, Kind, eingeliefert am 19.6.1955, entlassen am 31.3.1956.

Diagnose: Spezifischer Hüftpfannenherd links.

Aufnahmebefund: Bohnengrosser Schenkelhalsherde im medialen und distalen Schenkelhalsteil des trochanter minor. Geringe Knochenatrophie des linken Hüftgelenkes.

Therapie: Operative Herdausräumung im Anschluss an eine Allgemeinbehandlung. Lokale Instillation von Neoteben, Conteben, Streptomycin und Penicillin. Einlegen eines Kastert-Katheters. Anschliessende Nachbehandlung mit Tuberculostatica und zwar tgl. 500 mgr Neoteben und jeden 3. Tag 0,2 gr Streptomycin. Der postoperative Verlauf ist vollkommen komplikationslos.

Entlassungsbefund: Das Hüftgelenk ist ohne Befund. Der Knochenherd ist wieder ausgefüllt.

4.) Eidloth, Gerwin, geb. am 6.10.1950, Kind,
eingeliefert am 30.7.1954, entlassen am 31.3.1955.

Diagnose: Extraartikulärer spezifischer Schenkelhalsherd links.

Aufnahmebefund: Leichte Muskelatrophie des linken Oberschenkels. Leichte Beugekontraktur des linken Hüftgelenkes. Am Schenkelhals oberhalb des trochanter minor bohnen-grosse Herdbildung mit verwaschener Struktur. Geringe Knochenatrophie.

Therapie: Operative Herdausräumung und lokale Applikation von 0,5 gr Neoteben, 0,1 gr Conteben in die Knochenhöhle. Anschliessend Anlegen eines Extensionsverbandes.

Postoperativ: 14 Tage lang 0,3 gr Streptomycin tgl.. Später tgl. 150 mgr Neoteben. Der histologische Befund ergab: Tub. Granulationsgewebe.

Entlassungsbefund: Reizlose Narbenbildung. Keine Muskelatrophie mehr. Die Hüftgelenksbewegungen sind frei. Der Prozess ist inaktiv.

5.) Stegner, Klaus, geb. am 29.7.1935, Tischler,
eingeliefert am 28.1.1955, entlassen am 16.9.1955.

Diagnose: Spezifischer Herd im Pfannendach des linken Hüftgelenkes.

Aufnahmebefund: Am linken Hüftgelenk bohnen-grosser, kräftig rand-sklerosierter Herd im Pfannendach. Der Gelenkspalt ist verschmälert.

Therapie: Operative Herdausräumung und lokale Applikation von 0,3 gr Neoteben, 0,1 gr Conteben, 3 gr Streptomycin und 600000 IE Penicillin. Einlegen eines Kastertkatheters. Anschliessend Anbringung einer Braun'schen Schiene. Der histologische Befund ergab: Tub. Granulationsgewebe.

Postoperativ: Nachbehandlung mit Penicillin und Tuberculostatika.

Entlassungsbefund: Am linken Hüftgelenk feste reizlose Narbenbildung. Beweglichkeit gegenüber der rechten Seite leicht eingeschränkt. Am linken Oberschenkel leichte Muskelatrophie. Der spezifische Prozess ist weitgehend inaktiv.

6.) Faltis, Gerd, geb. am 14.4.1950, Kind,
eingeliefert am 13.10.1953, entlassen am 8.5.1954.

Diagnose: Schultergelenks-tbc. links, Lungenherd.

Aufnahmebefund: Weichteilschwellung linksseitig. Das Schultergelenk ist druckempfindlich. Kalter Abszess. Die Beweglichkeit ist konzentrisch eingeschränkt. Erhebliche Destruktionen an der proximalen Oberarmepiphyse. Destruktionen und Atrophie des Kopfkernes.

Therapie: Vor der Operation Behandlung mit Neoteben und Streptomycin kombiniert. Anlegen eines Thoraxgipsverbandes. Operative Ausräumung des Abszesses und Auslöfflung der Gelenkhöhle. Lokale Applikation von 0,4 gr Neoteben, 0,3 gr Conteben und Anlegen eines Gipsverbandes.

Postoperativ: Neoteben und jeden 3. Tag 0,2 gr Streptomycin.

Entlassungsbefund: Das Schultergelenk ist völlig reizlos, ebenso reizlose Narbenbildung. Keine Fistel, kein Abszess. Die Beweglichkeit ist gut. Der Prozess ist im wesentlichen inaktiv. Es ist keine Resektion notwendig. Gutes funktionelles Ergebnis durch Schulterblattkompensation.

7.) Meining, Philipp, geb. am 29.7.1908, Schlosser, eingeliefert am 17.2.1954, entlassen am 22.7.1954.

Diagnose: Ellenbogengelenktuberkulose rechts. Lungenherd.

Aufnahmebefund: Erhebliche destruierende Veränderungen im rechten Ellenbogengelenk. Starke Einschmelzung in allen Gelenkteilen. Ausserdem einige eiternde Fisteln.

Therapie: Beginn mit kombinierter tuberculostatischer Behandlung. Neoteben 5 Tage lang 600 mgr. Jeden 3. Tag 1 gr Streptomycin. 5 Tage lang PAS im Wechsel. Dann operative Excision des Fistelganges. Ausräumung der ziemlich grossen Höhle. Inhalt ist Granulationsgewebe und Sequester. Die Fistel wird mit Neoteben und Penicillin-Minen gefüllt. Die Wunde ausserdem mit 0,6 gr Conteben und 600000 IE Penicillin beschickt. Dann Schienenverband.

Postoperativ: Täglich 500 mgr Neoteben und jeden 3. Tag 1 gr Streptomycin.

Entlassungsbefund: Das Ellenbogengelenk ist inaktiv. Reizlose Operationsnarbenbildung. Das Gelenk ist in Rotationsmittelstellung fixiert. Keine völlige Versteifung.

8.) Wiebner, Franz, geb. am 7.3.1934, Maurer,
eingeliefert am 9.5.1955, entlassen am 20.8.1955.

Diagnose: Ellenbogengelenktuberkulose rechts.

Aufnahmebefund: Erhebliche Schwellung des rechten Ellbogengelenkes und kalter Abszess. Röntgenologisch ist ein haselnussgrosser Herd im rechten Ulnarende und gröbere destruierende Veränderungen im lateralen Gelenkteil erkennbar. Die Knochenstruktur ist verwaschen.

Therapie: Kurz nach der Einlieferung Beginn mit tuberculostatischer Behandlung und zwar Neoteben 600 mgr und jeden 3. Tag 1 gr Streptomycin. Im Anschluss daran knappe Resektion des weitgehend zerstörten Radiusköpfchens. Die Höhle war bereits mit Narbengewebe ausgefüllt. Lokal wurde in die Operationshöhle Neoteben 0,8 gr, Conteben 0,2 gr, Streptomycin 2 gr und 800000 IE Penicillin appliziert. Die Nachbehandlung erfolgte in Form einer tuberculostatischen Kur mit tgl. 600 mgr Neoteben und jeden 3. Tag 1 gr Streptomycin. Diese Dosisgabe wurde 8 Wochen lang beibehalten.

Entlassungsbefund: Die Operationsnarben sind reizlos abgeheilt. Beugung und Streckung sind zwischen 45 und 155 Grad möglich.

9.) Kring, Jakob, geb. am 24.9.1923, Rentner.

Diagnose: Fistelnde Weichteiltuberkulose am linken Oberarm, Lungentuberkulose.

Aufnahmebefund: An der Innenseite des linken Oberarmes befinden sich reizlose Narben, ebenfalls auf der proximalen Seite des linken Unterarmes. Sie ist an ihrem proximalen Ende noch leicht mit Schorf bedeckt. Daneben befindet sich eine gering absondernde Fistel. Das Gelenk ist frei beweglich.

Therapie: Der Fistelgang wird operativ ausgeräumt. Ebenso ein etwa haselnussgrosser Abszess excidiert. Der histologische Befund ergab: Tub. Granulationsgewebe. Die Abheilung erfolgte reizlos unter tuberculostatischer Nachbehandlung mit Neoteben und Streptomycin. Die Narbe blieb auch später völlig reizlos. Lokal wurden 0,8 gr Neoteben und 0,10 gr Conteben appliziert.

Nachbehandlung: Täglich 600 mgr Neoteben und jeden 3. Tag 1 gr Streptomycin.

Entlassungsbefund: Die Narben sind vollkommen reizlos abgeheilt

und der Prozess kann als inaktiv angesehen werden.

10.) Beckert, Alfred, geb. am 12.5.1927, Vermessungstechniker, eingeliefert am 20.8.1952, entlassen am 5.1.1953.

Diagnose: Beidseitige Kniegelenktuberkulose. Links und rechts isolierte Ostitis am lateralen Femurcondylus. Spezifischer extraartikulärer Abszess.

Aufnahmebefund: Klinisch fluktuierender Abszess an der Vorder- und Innenseite des rechten Kniegelenkes. Beide Kniegelenke sind leicht angeschwollen und die Konturen sind verstrichen. Beugung und Streckung sind behindert. Röntgenologisch sind spezifische Knochen- und Knorpelarrosionen feststellbar. Ausserdem finden sich Destruktionen am lateralen Femurcondylus an der Gelenkoberfläche.

Therapie: Funktion des Abszesses und Behandlung mit Streptomycin, sowie Anlegen einer Volkmannscheine.

Röntgenbefund am 12.9.1952: Scheinbare gröbere Sequesterbildung. Herdbildung rechts feststellbar.

Therapie: Links: Grosse Kniegelenksarthrotonie. Conteben, Neoteben, Streptomycin und Penicillin werden in Substanz appliziert. Volkmannscheine. - Rechts: Kniegelenksarthrotonie und Entfernung eines spezifischen Abszesses in der Kapsel. Lokale Applikation von Tuberculostatica.

Nachbehandlung: Mit Streptomycin, Neoteben und Aquacillin in einer Gesamtmenge von 10 Mill. IE. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. In der Folge wurde die Neotebenbehandlung gesteigert. Am 7.12.1952 wurde die Neotebenbehandlung durch TBI 698 ersetzt.

Röntgenbefund am 23.12.1952: Der Knochendefekt ist gut ausgefüllt.

Entlassungsbefund: Die Operationsnarben sind reizlos abgeheilt. Leichte keloidartige Entartung feststellbar. Kniescheibe gut beweglich. Die Kniebeugung beträgt rechts 55 Grad und links 50 Grad. Die Streckung ist beidseitig frei.

Nachuntersuchung: Beide Kniegelenke völlig reizlos. Frei beweglich. Die Atrophie der Muskeln ist gering. Die Gelenke sind gut funktionstüchtig. Es ist keine weitere Behandlung notwendig.

11.) Zenk, Hansi, geb. am 24.6.1944, Schülerin,
eingeliefert am 3.7.1951, entlassen am 10.10.1952.

Diagnose: Fungöse Kniegelenktuberkulose links. Hilus-Tb., Paratracheal-Tb.

Aufnahmebefund: Erhebliche Schwellung des rechten Kniegelenkes. Spindelig aufgetrieben. Gelenk wird in 160 Grad-Stellung fest gehalten. Aktive Beugung etwa 80 Grad. Kein Erguss. Muskelatrophie am linken Oberschenkel. Röntgenologisch ist eine leichte Knochenatrophie zu erkennen.

Therapie: Zunächst nur rein konservative Behandlung mit Beckengipsverband und später Volkmannschiene. Der histologische Befund auf Grund einer Probeexcision am 16.2.1952 ergab: Tub. Granulationsgewebe. Die Behandlung erfolgt in Form von Gipsfixation und tuberculostatischer Therapie. Es werden Penicillin, Conteben und Streptomycin gegeben. Streptomycin bis zu einer Gesamtmenge von 40 gr. Vom 31.5.1952 ab wird Streptomycin nur noch 1/2 gr täglich gegeben, bis zu 10 gr Gesamtmenge. Keine Gipsfixation mehr. Neoteben tgl. 150 mgr.

Am 20.9.1952 wird eine erneute Probeexcision vorgenommen. Der Befund ergibt: Weitgehend in Vernarbung übergegangene tub. Entzündung. Im Gewebe sind keine Tuberkelbazillen mehr nachweisbar.

Entlassungsbefund: Feste reizlose Probeexcisionsnarben. Die Streckung ist vollkommen frei. Die Kniebeugung beträgt aktiv 140 Grad.

Der therapeutische Wert der zur Anwendung gelangten verschiedenen Tuberculostatica ist in der Hauptsache eindeutig. Aus den Krankengeschichten ist ebenso die bereits eingangs erwähnte lokale Behandlung ersichtlich. Die Vorteile der lokalen Zuführung von Tuberculostatica bei Herdbildungen liegen in der schneller erreichten RepARATION der auch bei vorsichtigster Schätzung grösseren Anzahl von funktioneller Wiederherstellung der Gelenke und einer verkürzten Liegezeit. Die lokale Fistelbehandlung zeigte ebenfalls gute Erfolge, wobei in Kutzenberg die Applikation der Medikamente vielfach durch Injektionen von Lösungen in den im Fistelgang eingelegten Katheter (Gummischlauch) erfolgte.

Zu erwähnen ist noch, dass in der Heilstätte Kutzenberg mehrere fungöse Fälle (meistens Kinder) ohne Knochenherd, nur per os mit Tuberculostatica und Ruhigstellung im Gipsverband behandelt wurden. Es wurden im allgemeinen 10 mgr Neoteben pro kg Körpergewicht pro die, sowie jeden 3. Tag 1 gr Streptomycin gegeben. Eine Abweichung von dem Schema erfolgte nur bei Erschöpfung eines Präparates. Der Gipsverband lag meistens 3 bis 4 Monate und wurde dann von einem Extensionsverband abgelöst, der dann nach weiteren 2 bis 3 Monaten erleichtert wurde. Leider sind die meisten dieser Fälle zur Zeit klinisch noch nicht abgeschlossen, werden aber voraussichtlich mit sehr guten Ergebnissen enden. Der Beweis der TB ist bei diesen Fällen teilweise problematisch, zum Teil durch schwache Lungenherde fixiert.

Die Resistenz in der Tuberkulosetherapie und neue Forschungsergebnisse über Tuberkuloseheilmittel.

Der Fortschritt und die Wandlung in der Therapie der Tuberkulose, die die Tuberculotica mit sich brachten, trägt in sich selbst das Problem des Rückschlages und des Misserfolges. Die Problematik, die damit angeschnitten wird, ist die der Abwehrentwicklung der Bakterien, d.h. die Resistenz. Kaum ist ein neues chemotherapeutisches Mittel zur Anwendung gekommen, so wird schon von resistenten Bakterienstämmen berichtet. Dies trifft besonders für chronisch verlaufende Infektionskrankheiten zu, wie es die Tuberkulose ist. Die Resistenzentwicklung ist bisher bei allen Tuberkuloseheilmitteln aufgetreten. Sie wird in erster Linie auf eine Auslese zurückgeführt, wobei die von vornherein nicht ansprechbaren Bakterien schliesslich zurück bleiben und zweitens auf spontane Erbänderungen der Bakterien, wobei das mutierte Bakterium die Fähigkeit erwirbt, einen durch das Chemotherapeuticum oder Antibioticum blockierten Syntheseschritt im Stoffwechsel zu umgehen. Wenn man nun den Begriff der Mutation als eine manifeste Änderung im Erbgut ansieht, so behält ein einmal resistent gewordener Bakterienstamm seine Resistenz bei. Nur bei einer relativ seltenen Rückmutation könnte dieselbe aufgehoben werden.

Natürlich ist nun dem Arzt und Praktiker die Möglichkeit gegeben, auf ein anderes Chemotherapeuticum oder Antibioticum und deren Kombinationen (synergistische Wirkung) auszuweichen, doch ist die Gefahr der Erschöpfung dieser Zwangsmethode mehr als gross.

Die Aussichten auf eine Lösung dieses medizinischen Problems können nur durch eine dauernde Suche nach neuen Mitteln und einer Beeinflussung des bei der Resistenz veränderten Chemismus der Mikroben verbessert werden. Gerade in letzterer Hinsicht wurden einige erfolgversprechende Beobachtungen gemacht. So wurde festgestellt, dass INH resistente Bakterienstämme insofern eine gewisse Sonderstellung einnehmen, als ihre Empfindlichkeitseinbuße nicht bleibend, sondern reversibel sein kann. Virulente Tuberkelbakterien, die nach einer INH-Behandlung bei 16 Tuberkulösen selbst gegen höchste Konzentrationen von Isonazid unempfindlich waren, erlangten nach dreimaliger Nährbodenpassage wieder ihre alte Empfindlichkeit. Bei vier weiteren Patienten konnte auf dieser Beobachtung basierend nach 3-4 monatlicher Pause überraschenderweise ein Erfolg festgestellt werden, der dem des ersten Behandlungsbeginnes entsprach, d.h. die Bakterien waren wieder voll empfindlich. Die ausserordentliche therapeutische Bedeutung dieser Ergebnisse liegt auf der Hand, da sie der berechtigten Hoffnung auf Wiederholungskuren und damit verbesserten Erfolgsaussichten Anlass geben. Bei der Resistenzentwicklung im Falle des Isonazid dürften also noch ungeklärte Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen, deren Erklärung vielleicht darin zu suchen ist, dass die resistenten Bakterien den nichtresistenten gegenüber doch weniger lebensfähig sind und von diesen nach Absetzen des Heilmittels verdrängt werden. (Man denke an die sulfonamidsüchtige, eigentlich lebensunfähige Brotschimmelmutante.) Ein weiterer Weg in der Resistenzbekämpfung erschliesst sich aus der Beobachtung, dass Substanzen, die giftig für bestimmte von Fermenten gesteuerte Stoffwechselvorgänge sind, die Resistenz aufheben, wenn sie gleichzeitig mit dem Heilmittel wirken, gegen das die Mikroben vorher voll resistent waren. Mauer, Finkeldey, Wuners und Knothe (Naturwissenschaften 39: 504, 1952) fanden nämlich, dass im Nährbodenversuch eine Abnahme der Resistenz gegenüber dem geprüften Chemotherapeuticum oder Antibioticum eintritt, wenn man diesen Phloridzin oder andere stoffwechselaktive Substanzen zusetzt.

Phloridzin auch Phlorrhizin genannt ist ein Glukosid (also ein Glykosid des Traubenzuckers Glukose) des Phloretins aus der Wurzelrinde von Kernobstbäumen und es hat wie viele Glykoside, z.B. Digitalis, ausgeprägte physiologische Wirkung. Phloridzin wirkt in erster Linie als Gift für die Fermente der Phosphorumsätze beim Traubenzuckerstoffwechsel und vermag die Glykogenreserven der Leber im Hungerzustand freizumachen. Auch bei den Bakterien greift Phloridzin bei den Phosphatumsätzen des intermediären Kohlehydratstoffwechsels an. Das Wesentliche bei diesen Versuchen war, dass das Phloridzin unverändert und mit dem Heilmittel zusammen gegeben wurde. Die besten Effekte erzielte man bei streptomycinresistenten Tuberkelbazillen. Aber auch Erreger, die gegen p-amino-salizylsäure und Isonicotinsäurehydrazid resistent waren, sprachen nach Phloridzinzusatz wieder auf diese Mittel an.

Die widerstandsfähigen Erreger verloren dagegen ihre Resistenz nicht, wenn sie auf einem mit Phloridzin allein beschickten Nährboden wuchsen und erst nachher mit dem Mittel Medikament allein getestet wurden.

Eine weitere Erforschung dieser Befunde wird sicher neue Wege der Resistenzuntersuchung erschliessen, ebenso wie die Überlegung, ob die Resistenz nicht an ihrer Wurzel gefasst werden kann, bei der Mutation selbst. Die Suche nach Substanzen, die die verhängnisvolle Fähigkeit der Mikroben zu mutieren blockiert, Substanzen die verhindern, dass überhaupt Mutationen und damit auch solche die zur Resistenz führen entstehen, scheint in der Tat Erfolg zu haben.

Nach amerikanischen Untersuchungen ist das Adenosin, das beim Abbau der Nucleinsäure entsteht und mit einer Phosphorsäureverbindung Adenosintriphosphat ergibt und eine wichtige Rolle im Stoffwechselgeschehen des Körpers spielt, eine solche antimutagene Substanz.

Auch in dieser Richtung dürfte der Ausbau und die Erweiterung der Resistenzbekämpfung einen vielversprechenden Faktor gefunden haben.

Wie bereits oben erwähnt, besteht eine weitere Möglichkeit der Lösung des medizinischen Problems Resistenz in einer Entwicklung von neuen Chemotherapeutica und Antibiotica. Die Erfor-

schung von neuen Mitteln erfolgt aber nicht nur in dem Bestreben die Widerstandsfähigkeit der Erreger zu umgehen, sondern um eine vielleicht noch bessere und tödlichere Waffe gegen die Tuberkulose überhaupt in die Hand zu bekommen. Nach Ansicht des Nobelpreisträgers Gerhard Domagk besteht die Aussicht einen endgültigen Sieg über die Tuberkulose zu erreichen nur in der Möglichkeit, die Chemotherapie weiter auszubauen, um eine erfolgreiche Frühbehandlung durchführen zu können. Gerade Professor Domagk, der in der Tuberkulosebekämpfung schon Überragendes geleistet hat, entwickelte in jüngerer Zeit mit S. Petersen eine neue Stoffgruppe von organischen Verbindungen, die an Wirkung sogar die Spitzensulfonamide und Antibiotica übertreffen. Es sind vom Chinon (para-Benz chinon) abgeleitete Verbindungen, die mit Thiosemikarbazid, einem Baustein des Contebenmoleküles, sich zu einem neuen Präparat umsetzen. Jedoch ist die genaue Erforschung dieses und ähnlicher Präparate noch nicht abgeschlossen.

Auch das Ausland berichtet von neuen Tuberkulosemitteln. So wurde im Sterling-Winthop-Forschungsinstitut von E. Fröhlich und seinen Mitarbeitern die gute tuberculostatische Wirkung des 5-Heptyl-2-thiohydantoins erkannt (J.Am.Chem.Soc.76-3099, 1954). Von Wichtigkeit ist dabei, dass auch solche Tuberkelbakterienstämme voll auf Heptylthiohydantoin ansprechen, die gegen Streptomycin resistent sind. Verglichen an der experimentellen Hamstertuberkulose hat das neue Mittel eine vielfach stärkere Wirkung gegen Tuberkelbakterien, als die Paraaminosalizylsäure. Die Strukturspezifität, d.h. die auf ihrem besonderen chemischen Bau beruhende tuberkulostatische Wirkung der Verbindung ist sehr gross.

Eine weitere Gruppe von neuen Tuberkulosemitteln, die von Hagenbach, Hodel und Cysin (Schweiz) entwickelt wurden (Angew. Chem.66, 359:1954), leiten sich von einer Verbindung ab, die chemisch als 3-Mercapto-1,2,4-triazin-5-on bezeichnet wird. Verschiedene Abkömmlinge zeigten sich im Tierversuch durch gute tuberkulostatische Wirkung und sehr geringe Giftigkeit aus, d.h. weniger wie Neoteben. Bemerkenswert ist die Wirksamkeit gegen INH resistente Tuberkelstämme.

Die tuberkuloseverhütende Wirkung der Thiocarbanilidverbindungen wurde von Mayer und seinen Mitarbeitern entdeckt. Von einem Forscherkreis des amerikanischen CIBA unter Huebner (J.Am.Chem.Soc.

75,9,2274:1953) wurde darauf hin eine systematische Prüfung von etwa 300 Verbindungen dieser Stoffklasse durchgeführt. Die Testarbeiten wurden an Mäusen und Meerschweinchen vorgenommen, die durch einen virulenten Stamm des menschlichen Tuberkulose-Erregers künstlich infiziert worden waren. Beim Vergleich der Versuchsreihen untereinander schnitt in der tuberkulosehemmenden Wirksamkeit das p.p-Dibutoxythiocarbanilid am besten an. Mit berechtigter Hoffnung sieht man der Erprobung dieser Heilmittel an Tuberkulosekranken insofern entgegen, da sich die Verbindungen beim Giftigkeitstest an höheren Tieren als sehr wenig giftig erwiesen und an den Tuberkelbakterien bisher keine Resistenzerscheinungen auftraten.

Bei den Heilmitteln biologischen Ursprunges, d.h. bei den Antibiotica könnten ebenfalls weitere Fortschritte erzielt werden. So konnte nach DK 615,779.43 aus der Trockensubstanz des Schimmelpilzes *Aspergillus nidulans* durch Extraktion mit Petroläther bis zu 5 % Nidulin und Ustin gewonnen werden. Die Analyse ergab, dass reines Nidulin die Summenformel $C_{20} H_{17} O_5 Cl_3$ besitzt (Monomethyläther des Ustin). Die beiden Stoffwechselprodukte des Schimmelpilzes sind also chlorhaltig. Nach den bisherigen Testergebnissen besitzt das Nidulin eine gute Wirksamkeit gegen die Erreger der menschlichen Tuberkulose.

Neben dieser Anzahl von Antibiotica, die noch nicht genauer untersucht sind, wie Globicin aus dem *Bacillus subtilis* oder Nocerdianin aus einer noch nicht identifizierten Oberflächenkultur einer *Nocardia*-Art, sowie Etamycin, Spiramycin, Pleomycin, PA-105 usw., die aber alle ein ausgezeichnetes Wirkungsspektrum gegen grampositive Erreger besitzen, soll vor allem noch Viomycin Erwähnung finden, das wegen seiner starken Wirkung gegen Tuberkulosebakterien besonderes Interesse gefunden hat.

Zusammenfassend zu dem Problem Resistenz, vor allem in der Tuberkulosetherapie, ist zu betonen, dass sich ohne Rücksicht auf optimistische Ausblicke, die uns die meisten Forschungsergebnisse ohne weiteres bestätigen, für die Praxis der Antituberkulotica einige wichtige Forderungen ergeben.

- 1.) Wiederholte Empfindlichkeitstestung der Erreger.
- 2.) Einsetzen der Behandlung mit hohen Dosen, um möglichst sofort alle Keime wirksam zu treffen.
- 3.) Aus Punkt 1 folgernd: Genaueste Beobachtung des Synergismus

von Kombinationspräparaten, um individuelle und erworbene Resistenz des Erregers möglichst auszuschalten. Wegen der grossen Gefahr der Resistenzbildung muss auch in Zukunft die Suche nach neuen Stoffen weitergeführt werden. Das Resistenzproblem selbst bedarf noch eingehender Grundlagenforschung.

Epikrise.

Im Verlauf der Arbeit wurde die Frage einer Wandlung in der Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose bis jetzt nur gestreift. Neben einem kurzen Überblick über die Entwicklung der Tuberkulosebehandlung wurde die neue Aera der Chemotherapie von ihrer Grundlage her, ihrer Anwendung und Wirksamkeit näher untersucht.

Die Erfolge, die mit diesen Tuberculostatica erreicht wurden, sind mehr als überzeugend, aber, und das soll hier voraus genommen werden, sie bedeuten keine grundsätzliche Umwälzung, keine Revolutionierung der bisherigen Therapie und berechtigen uns keinesfalls zu der Auffassung, dass der Kampf gegen die Seuche, vor allem der Knochen- und Gelenktuberkulose beendet sei, nachdem gerade hier der Chemotherapie kreislaufbedingte Grenzen gesetzt sind. Die altbewährten therapeutischen Maßnahmen, wie Klimawechsel, Ruhigstellung, Entlastung und die operativen Behandlungsmethoden haben nach wie vor grosse, ja immer noch hauptsächliche Bedeutung. Gerade die Möglichkeit und Wichtigkeit des operativen Eingriffes in der Knochen- und Gelenktuberkulose hat meiner Ansicht nach zugenommen und das dürfte einer der Erfolge sein, die die tuberculostatische Behandlung ermöglichte, wie die Operation unter dem Schutz der Medikamente, die direkte lokale Behandlung post operationem und bei Herdausräumungen, die durch allgemeine per os Behandlung wegen der Abkapselung des Krankheitsherdes sonst nicht oder nur wenig möglich waren.

Die Krankengeschichten aus der Heilstätte Kutzenberg beweisen die Ausweitung des Stadiums der chirurgischen Angehörbarkeit eines tuberculösen Herdes.

Der zweite wesentliche Faktor den die Chemotherapie mit sich brachte, ist die Beeinflussung des tuberculösen Zustandes an sich,

d.h. die Besserung des Allgemeinzustandes und die Vermeidung der Streuung. Der tuberculöse Knochen- und Gelenkprozess wird dadurch nicht gestoppt. Es gibt allerdings Fälle von kindlicher Tuberkulose, die auf Conteben, Neoteben, sowie Streptomycin besonders ansprechen. Es sei hier auf die bereits angeführten Fungusfälle in Kutzenberg hingewiesen.

Die beiden Faktoren zeigen, dass die Gefahr der Aussaat und Aktivierung der Tuberkulose durch den operativen Eingriff bei Verwendung der Chemotherapie gering zu sein scheint.

Wenn daher:

- 1.) der ursprüngliche, in das Gelenk durchbrechende Herd ausgeschaltet worden ist, kann es trotz Synovectomie und Excision von sekundären Herden zur Ausheilung einer hohen Prozentzahl mit guter funktioneller Wiederherstellung und gebrauchsfähiger Beweglichkeit der Gelenke kommen,
- 2.) der ursprüngliche Herd unzugänglich ist, können Fisteln und Abszesse chirurgisch entfernt werden und mit Hilfe der Tuberculostatica die Allgemeinreaktion des Körpers gegenüber der Erkrankung so mobilisiert werden, dass die ursprünglichen Herde leichter ausheilen oder inaktiv werden, sowie die Rezidivfreudigkeit vermindert wird,
- 3.) der ursprüngliche Herd für lokale Behandlung vollkommen abgeschlossen liegt, wie z.B. bei fungösen Gelenktuberkulosen ohne Abszess- und Fistelbildung, kann mit konservativen und orthopädischen Mitteln und mit Tuberculostatica die Behandlungsdauer gegenüber der rein konservativen Therapie wesentlich verkürzt werden.

Aus Punkt drei ergibt sich noch die Forderung auf Frühdiagnose der Knochen- und Gelenktuberkulose, die mit allen zur Verfügung stehenden diagnostischen Hilfsmitteln und grösster Exaktheit durchzuführen ist. Die Tuberculostatica haben ihre optimale Wirkung in der bakteriellen Frühphase der Krankheit und nicht in dem zum toten Fremdkörper gewordenen Spätherd bei der schnellen perifokalen Sklerosierung der ossären Herde, denn dann können wegen der schlechten Durchblutung die Medikamente nicht mehr an den Herd herangebracht werden.

Die Verbesserung, die die Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose durch die allgemeine und die lokale Behandlung mit Tuberculostatica erfahren hat, ohne dabei die bisherigen Methoden

hinfällig zu machen, birgt in der Anwendung selbst, d.h. in der Wirkung auf den Erreger der Tuberkulose und dessen Gegenreaktionsfähigkeit eine Gefahr und zwar die Resistenz. Es wurde versucht zu diesem Problem Stellung zu nehmen, d.h. die Ursachen und die mögliche Vermeidung der Resistenz näher zu erklären. Die hierbei aufgestellten Forderungen, erscheinen mir wichtig genug, sie noch einmal zu erwähnen.

- 1.) Wiederholte Empfindlichkeitstestung der Erreger.
- 2.) Einsetzen der Behandlung mit hohen Dosen, um möglichst alle Keime sofort wirksam zu treffen. Lokale Behandlung, Heranbringung der wirksamen Substanz in einer Mindestkonzentration an den tuberculösen Herd.
- 3.) Beachtung des Synergismus von Kombinationspräparaten, um individuelle und erworbene Resistenz des Erregers möglichst auszuschalten.

Zusammenfassend soll also nochmals betont werden, dass die Frage, ob durch die Einführung der Tuberculostatica eine grundlegende Wandlung in der Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose eingetreten ist, verneint werden muss. Die Kardinalmethoden in der Behandlung sind die alten geblieben. Die Tuberculostatica wirken nur unterstützend, niemals heilend.

Zusammenfassung.

Im Anschluss an eine Arbeit über den Verlauf und die Behandlungsergebnisse der synovialen Kniegelenktuberkulose wurde hinsichtlich der Entwicklung der Tuberculostatica und ihrer Bedeutung für die Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose das Thema dieser Dissertation wie folgt gestellt: "Die Wandlung in der Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose durch die Entwicklung der Tuberculostatica in den letzten Jahren." Nach einleitenden Worten bringt der erste Absatz der Arbeit eine kurze Charakterisierung der nach wie vor gültigen Kardinalmethoden in der Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose. Der Themastellung entsprechend folgt dann eine Übersicht über die Entwicklung der Tuberculostatica, sowie die wichtigsten chemischen

d.h. die Besserung des Allgemeinzustandes und die Vermeidung der Streuung. Der tuberculöse Knochen- und Gelenkprozess wird dadurch nicht gestoppt. Es gibt allerdings Fälle von kindlicher Tuberkulose, die auf Conteben, Neoteben, sowie Streptomycin besonders ansprechen. Es sei hier auf die bereits angeführten Fungusfälle in Kutzenberg hingewiesen.

Die beiden Faktoren zeigen, dass die Gefahr der Aussaat und Aktivierung der Tuberkulose durch den operativen Eingriff bei Verwendung der Chemotherapie gering zu sein scheint.

Wenn daher:

- 1.) der ursprüngliche, in das Gelenk durchbrechende Herd ausgeschaltet worden ist, kann es trotz Synovectomie und Excision von sekundären Herden zur Ausheilung einer hohen Prozentzahl mit guter funktioneller Wiederherstellung und gebrauchsfähiger Beweglichkeit der Gelenke kommen,
- 2.) der ursprüngliche Herd unzugänglich ist, können Fisteln und Abszesse chirurgisch entfernt werden und mit Hilfe der Tuberculostatica die Allgemeinreaktion des Körpers gegenüber der Erkrankung so mobilisiert werden, dass die ursprünglichen Herde leichter ausheilen oder inaktiv werden, sowie die Rezidivfreudigkeit vermindert wird,
- 3.) der ursprüngliche Herd für lokale Behandlung vollkommen abgeschlossen liegt, wie z.B. bei fungösen Gelenktuberkulosen ohne Abszess- und Fistelbildung, kann mit konservativen und orthopädischen Mitteln und mit Tuberculostatica die Behandlungsdauer gegenüber der rein konservativen Therapie wesentlich verkürzt werden.

Aus Punkt drei ergibt sich noch die Forderung auf Frühdiagnose der Knochen- und Gelenktuberkulose, die mit allen zur Verfügung stehenden diagnostischen Hilfsmitteln und grösster Exaktheit durchzuführen ist. Die Tuberculostatica haben ihre optimale Wirkung in der bakteriellen Frühphase der Krankheit und nicht in dem zum toten Fremdkörper gewordenen Spätherd bei der schnellen perifokalen Sklerosierung der ossären Herde, denn dann können wegen der schlechten Durchblutung die Medikamente nicht mehr an den Herd herangebracht werden.

Die Verbesserung, die die Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose durch die allgemeine und die lokale Behandlung mit Tuberculostatica erfahren hat, ohne dabei die bisherigen Methoden

hinfällig zu machen, birgt in der Anwendung selbst, d.h. in der Wirkung auf den Erreger der Tuberkulose und dessen Gegenreaktionsfähigkeit eine Gefahr und zwar die Resistenz. Es wurde versucht zu diesem Problem Stellung zu nehmen, d.h. die Ursachen und die mögliche Vermeidung der Resistenz näher zu erklären. Die hierbei aufgestellten Forderungen, erscheinen mir wichtig genug, sie noch einmal zu erwähnen.

- 1.) Wiederholte Empfindlichkeitstestung der Erreger.
- 2.) Einsetzen der Behandlung mit hohen Dosen, um möglichst alle Keime sofort wirksam zu treffen. Lokale Behandlung, Heranbringung der wirksamen Substanz in einer Mindestkonzentration an den tuberculösen Herd.
- 3.) Beachtung des Synergismus von Kombinationspräparaten, um individuelle und erworbene Resistenz des Erregers möglichst auszuschalten.

Zusammenfassend soll also nochmals betont werden, dass die Frage, ob durch die Einführung der Tuberculostatica eine grundlegende Wandlung in der Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose eingetreten ist, verneint werden muss. Die Kardinalmethoden in der Behandlung sind die alten geblieben. Die Tuberculostatica wirken nur unterstützend, niemals heilend.

Zusammenfassung.

Im Anschluss an eine Arbeit über den Verlauf und die Behandlungsergebnisse der synovialen Kniegelenktuberkulose wurde hinsichtlich der Entwicklung der Tuberculostatica und ihrer Bedeutung für die Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose das Thema dieser Dissertation wie folgt gestellt: "Die Wandlung in der Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose durch die Entwicklung der Tuberculostatica in den letzten Jahren." Nach einleitenden Worten bringt der erste Absatz der Arbeit eine kurze Charakterisierung der nach wie vor gültigen Kardinalmethoden in der Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose. Der Themastellung entsprechend folgt dann eine Übersicht über die Entwicklung der Tuberculostatica, sowie die wichtigsten chemischen

und pharmakologischen Daten der einzelnen Präparate selbst.

Da der Schwerpunkt der Aufgabestellung in der Beurteilung der Wandlung der Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose liegt, mussten zuerst Auswertungen in Bezug auf Heilungsergebnisse gewonnen werden. Dies erfolgte durch die Referierung verschiedener Untersuchungsreihen und durch die Beurteilung des zur Verfügung gestellten Krankenmaterials aus der Heilstätte Kutzenberg.

Zu dem bei diesen Untersuchungen auftretenden Problem der Resistenz wurde hinsichtlich Ursache und möglicher Vermeidung Stellung genommen.

In der Epikrise der Arbeit erfolgte die Auswertung der gesammelten Erfahrungen mit dem Urteil, dass eine grundlegende Wandlung in der Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose nicht erfolgte, d.h. die Kardinalmethoden sind die alten geblieben. Die Tuberculostatica wirken nur unterstützend, aber niemals heilend.

Meine besondere Danksagung soll an dieser Stelle Herrn Oberarzt Dr. S c h o b e r t h für die freundliche Überlassung des Themas gelten.

Ebenso danke ich Herrn Medizinalrat Dr. L e g a l für seine zuvorkommende Unterstützung und Beratung.

Herrn Prof. Dr. G. H e g e m a n n danke ich ergebenst für die Übernahme des Referates.

Literaturverzeichnis.

- Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke. F.Oehlecker
Berlin 1924
- Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke. Kremer-Wiese
Berlin 1930
- Gelenk- und Knochentuberkulose. Niessen-Meyer
Leipzig 1930
- Knochen- und Gelenktuberkulose. Calve Jaques
Stuttgart 1946
- Diagnostik und Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose. Kisch
Leipzig 1925
- Untersuchungsmaterial über chem. und pharm. Arzneimittel
Daten von Conteben, Neoteben, Solvoteben, B a y e r
Pasalon, PAS, Streptomycin, Dihydrostreptomycin, cinsulfat, Orthomycin, Orthomycin forte, Leverkusen
Myscomycin, Fortemycin und Neofortemycin.
- Bericht über eine einjährige Erfahrung mit PAS-Behandlung bei Tuberkulose. D.Med.Woch.Z.
Nr.26(895-898)
Stuttgart 1950
- Die Behandlung von Skelett-Tuberkulosen mit Tuberculostatica. Tub.Arzt
8,562 (1954)
- Die Behandlung der Knochen- und Gelenk-TB mit Neoteben. Tub.Arzt.
Sonderdruck
8.Jhrg.,Heft 10
Stuttgart 1954
- Die antibiotische intraartikuläre Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose. Tub.Arzt
8,678(1954)
- Die Behandlung der TB mit Neoteben. D.Med.Woch.Z.
Nr.18,Stuttgart
1952
- Ein weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Tb. (Neoteben). " (Sonderdruck)
- Erfahrungen mit TbI 698 in der Behandlung der Knochen- und Gelenk-TB aus der Abteilung f.Kn.u.Gel.TB d.Heilstätte Kutzenberg. Dr.Legal u.
H.Bernreiter
Sonderdruck
- Bisherige Behandlungsergebnisse mit Neoteben bei chirurgischen Tuberkulosen. Dr.Proske
Sonderdruck
Ärzt.WZ.Heft 43
1952.
- Ein Erfahrungsbericht über Solvoteben in der Lokalbehandlung der Tuberkulose. Sonderdruck
Mü.Med.WZ.
Nr.37,1951
- Streptomycin in the Surgical Treatment of Bone and Joint Tuberculosis (Svante Orell). Excerptum
Acta Chirurgica
Scandinavica
Vol.102,51,Fasc.2

Acta Orthopaedica Scandinavica.

Vol.XXI,Fasc.3
EJNAR MUNKSGAARD
KOBENHAVN 1951

Moderne Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulosen (Dr. Kastert).

Sonderdruck
Die Medizinische
Nr. 15,
Stuttgart 1952.

Die p-Aminosalicylsäure-Therapie der Knochen- und Gelenktuberkulose (T.J. Mastennikova),
ref. in Zbl.d.ges.Tub.Forschung 60 (1952),
3/4:250.

Sovet.Med., 15
H.6,25-26 (1951)

Streptomycin-PAS-Behandlung der Knochen- und Gelenktuberkulose (V. Donisch),
ref. in Tub.Arzt 6 (1952), 8:502.

Z.Tbk.99 (1951)
1/2: 1

Die Anwendung von Bakteriostatica bei der extrapulmonalen Tuberkulose (Düggeli),
ref. in Zbl.f.ges.Tub.Forschung 60 (1952),
5/6, S.347.

Therapiewoche 2,
113-116 (1951)

Resistenzverminderung von Krankheitserregern.

Neue Forsch.erg.
ref.in Orion
Naturw.Ztschr.
Nr.19/20,1953

Drei neue Antibiotica
(Globicin, Nocardianin, Viomycin).

"
Nr. 7/8 (1953)

Neuartige Tuberkulosemittel.

Nr.15/16,1955

Im Jahrzehnt der Chinonderivate.

Nr. 1/2, 1955

Isonazid-Resistenz reversibel.

Nr. 5/6, 1955

Neue Antibiotica.

Nr.23/24,1955

Chlorhaltige Antibiotica gegen Tuberkulose.

Nr. 1/2, 1956

Heilstoffe aus Mikroben gegen Mikroben
(Prof.Dr.W.Schäfer).

Nr. 1/2, 1956

Lebenslauf.

Am 4. Mai 1930 wurde ich in Kelheim/Donau als erstes Kind des Gartenbauinspektors Friedrich Harth und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Zeiger geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule vom März 1936 bis zum Herbst 1940 wechselte ich an die Oberschule und legte am 14.7.1950 an der Oberrealschule Landshut mein Abitur ab.

Vom Wintersemester 1950/51 bis zum Wintersemester 1953/54 studierte ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen Zahnmedizin und bestand dort am 6. Oktober 1954 mein Staatsexamen.

